

Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in PMMA-Knochenzementen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in

5 Polymethylmethacrylat-Knochenzementen (PMMA-Zement) mit einer zur Verhinderung der mikrobiellen Besiedlung der Zementoberfläche ausreichenden Wirkstoffkonzentration.

Herkömmliche arzneimittelhaltige Knochenzemente bestehen aus einem PMMA- bzw. PMMA-Copolymer-Pulver, in welchem u.a. das pulverförmige Arzneimittel verteilt ist. Nach dem Zumischen einer Monomerflüssigkeit (mit einem Aktivator) kommt es zur Polymerisation. Der ausgehärtete Knochenzement ist danach eine Polymermasse, aus der das in der Oberflächenschicht befindliche Arzneimittel freigesetzt wird.

10 15 Zur Verhinderung septischer Entzündungsreaktionen nach mikrobieller Besiedelung des Zementes und/oder des angrenzenden Gewebes werden im herkömmlichen Knochenzement Antibiotika als Arzneimittel verwendet. Der weit verbreitete Einsatz von Antibiotika in Knochenzementen führt jedoch in zunehmendem Maße zur Ausbildung antibiotikaresistenter Bakterienstämme, wodurch Wundinfektionen u.U. nicht mehr vollständig verhindert werden können. Auch der Einsatz neuerer 20 25 Antibiotika stellt keine dauerhafte Lösung dar, da sich in absehbarer Zeit gegen das neue Arzneimittel resistente Bakterienstämme bilden werden.

Die EP 701 824 (Merck Patent GmbH) beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen, die u.a. auch Antibiotika oder Antiseptika enthalten können.

Die WO 98/07456 (Merck Patent GmbH) betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen, sowie daraus hergestellter Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots, die u.a. auch Antibiotika oder Antiseptika enthalten können.

30 Die EP 202 445 (Merck Patent GmbH) betrifft ein im Körper implantierbares Pharmakadepot zur kontrollierten verzögerten Freisetzung von Cytostatika, dass

neben einem Cytostatikum noch ein Antibiotikum und/oder Antiseptikum enthalten kann.

5 Die EP 234 004 (Merck Patent GmbH) beschreibt ein implantierbares Pharmakadepot, welches Antibiotika und Antiseptika zur Steigerung oder Ergänzung der Wirkung des Chemotherapeutikums enthält.

Aufgabe der Erfindung ist es, das Antibiotikum in herkömmlichen Knochenzementen durch ein neues Arzneimittel zu ersetzen, ohne dass die antibakterielle Wirkung an der Oberfläche des Zementes negativ beeinträchtigt wird. Dabei soll das neue 10 Arzneimittel aufgrund seines anderen Wirkmechanismus dauerhaft die Bildung resistenter Bakterien verhindern. Das neue Arzneimittel soll in Art und Konzentration so gewählt werden, dass die antibakterielle Wirkung gewährleistet ist, die Wundheilung aber nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

15 Gelöst wird die Aufgabe durch die Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in einem PMMA-Knochenzement mit einer zur Verhinderung der mikrobiellen Besiedlung der Zementoberfläche ausreichenden Wirkstoffkonzentration. Vorzugsweise enthält der PMMA-Knochenzement kein Antibiotikum.

20 Als Antiseptika kommen Verbindungen aus den folgenden Gruppen in Betracht:

- Quaternäre Ammoniumverbindungen wie Hexadecyldimethylethylammoniummethosulfat oder Didecyldimethylammoniumchlorid,
- Aminoxide wie N-Alkyl(C10 – C18)-N,N-dimethylamin-N-oxid oder N-Alkyl-(C10- C18)- N,N-diethylamin-N-oxid,
- Pyridinderivate wie Octenidindihydrochlorid,
- Guanidine wie Polyhexamethylenbiguanidhydrochlorid, und/oder
- 10-Undecylensäureamide wie 10-Undecylensäure-N-ethanolamid.

25 Vorzugsweise wird Polyhexamethylenbiguanid in einer Menge von maximal 1 Masse-% bezogen auf die Gesamtmasse des Zementes zugesetzt. Noch bevorzugter ist eine Menge von maximal 0.5 Masse-%, wobei noch viel

3

bevorzugter eine Menge von 0.025 bis 0.5 Masse-% ist. Am bevorzugtesten ist eine Menge von maximal 0.155 Masse-% Polyhexamethylenbiguanid.

Es kann erfindungsgemäß auch mehr als ein antiseptischer Wirkstoff zugesetzt werden.

5

Ergebnisse der Vergleichsversuche:

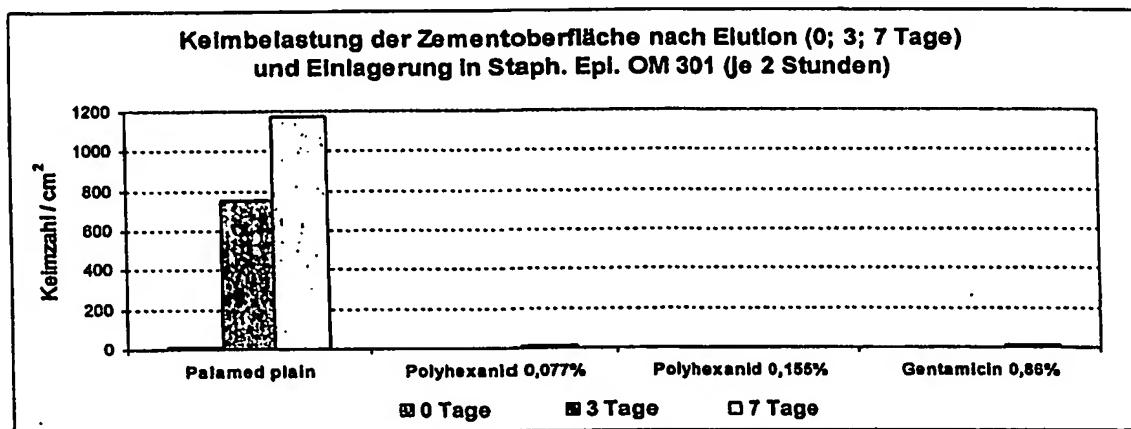


Abb. 1 a

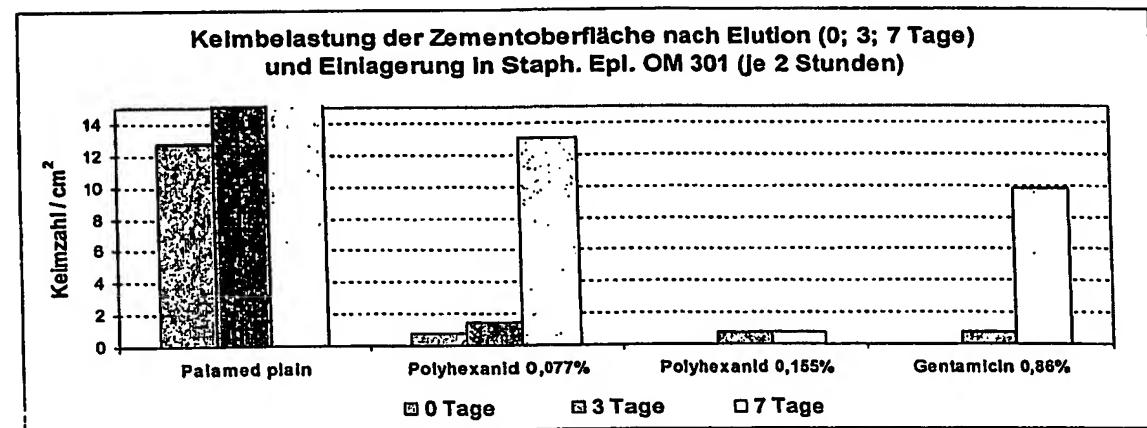


Abb. 1 b

Wie aus den Abbildungen 1 a bzw. 1 b zu erkennen ist, hat eine Beimischung von nur 0.155 Masse-% Polyhexamethylenbiguanid zu einem PMMA-Knochenzement (PALAMED® plain) die gleiche (oder eine höhere) biologische Wirksamkeit bei der Verhinderung der Besiedlung der

Zementoberfläche mit Keimen wie die zum Vergleich herangezogene Beimischung von 0,86 Masse-% Gentamicin (Antibiotikum).

5 Die Herstellung des erfindungsmäßigen Knochenzementes wird anhand zweier Beispiele genauer beschrieben.

Beispiel 1:

10 In 18,8 g Palamed-Flüssigkeit (bestehend aus Methylmethacrylat, N,N-Dimethyl-p-toluidin und Farbstoff) wurden 97,3 mg Polyhexamethylenbiguanid-hydrochlorid eingemischt. Die homogene Lösung wurde mit 44 g Palamed-Pulver (plain; ohne Gentamicin) in einem Vakuum-Mixsystem nach Angaben des Herstellers vermischt. Die Mischung wurde in Formen gegeben und ausgehärtet.

15 Beispiel 2:

5,3 g Zirkoniumdioxid wurden mit einer Lösung aus 97,3 mg Polyhexamethylenbiguanid-hydrochlorid in 400 mg Wasser vermischt. Das Wasser wurde durch Gefriertrocknung entfernt. Anschließend wurde das Antiseptikum-haltige Zirkoniumdioxid mit 38,3 g Poly(methylmethacrylat-co-methylacrylat) und 0,44 g Dibenzoylperoxid vermischt. Das entstandene Pulver wurde zu einer Lösung von 0,4 g N,N-Dimethyl-p-toluidin in 18,4 g Methylmethacrylat gegeben und beides intensiv vermischt. Die Mischung wurde in Formen gegeben und ausgehärtet.

Ansprüche

1. Verwendung des Antiseptikums Polyhexamethylenbiguanid in PMMA-Knochenzementen mit einer zur Verhinderung der mikrobiellen

5 Besiedlung der Zementoberfläche ausreichenden

Wirkstoffkonzentration von maximal 1 Masse % bezogen auf die Gesamtmenge des Zements.

10 2. Verwendung von Polyhexamethylenbiguanid nach Anspruch 1 in PMMA-Zementen, die kein Antibiotikum enthalten.

15 3. Verwendung von Polyhexamethylenbiguanid nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, das den Wundheilungsprozess nicht nachhaltig stört und den Aushärteprozess des Knochenzementes nicht wesentlich beeinträchtigt.

20 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in einer Menge von 0,025 bis 0,5 Masse-% bezogen auf die Gesamtmenge des Zementes.

25 5. Verwendung nach Anspruch 4 in einer Menge von maximal 0.155 Masse-% bezogen auf die Gesamtmenge des Zementes.

6. Medizinische Implantate, hergestellt aus Knochenzementen nach einem der Ansprüche 1 bis 5.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2004/001571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L24/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, COMPENDEX, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 985 413 A (SCHIERHOLZ JOERG MICHAEL DR DR) 15 March 2000 (2000-03-15) paragraphs '0048!, '0049! paragraph '0064! claims	1-6
Y	US 6 494 717 B1 (PELERIN JOSEPH J) 17 December 2002 (2002-12-17) column 1, line 10 - line 16 examples 2,6 claims	1-6
Y	US 4 797 282 A (DINGELDEIN ELVIRA ET AL) 10 January 1989 (1989-01-10) column 2, line 13 - line 55 column 4, line 16 - line 44 example 58 claims	1-6
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 November 2004

Date of mailing of the international search report

06/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fey-Lamprecht, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2004/001571

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/041899 A1 (CHUDZIK STEPHEN J ET AL) 11 April 2002 (2002-04-11) paragraph '0058! paragraphs '0069! - '0071! -----	1-6
Y	WO 01/12242 A (ROESSLER RALF ; IVOCLAR VIVADENT AG (LI)) 22 February 2001 (2001-02-22) page 8, line 21 - page 9, line 19 -----	1-6
Y	EP 0 450 117 A (INFECTLESS S A) 9 October 1991 (1991-10-09) page 3, line 8 - line 15 page 3, line 45 - line 58 page 5, line 26 - line 29 claims -----	1-6
Y	US 5 942 218 A (RAUCH FRANK ET AL) 24 August 1999 (1999-08-24) column 1, line 11 - line 20 column 4, line 6 - column 5, line 42 examples 3,25 claims -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE2004/001571

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0985413	A	15-03-2000	EP WO EP US	0985413 A1 0007574 A1 1100479 A1 6641831 B1	15-03-2000 17-02-2000 23-05-2001 04-11-2003
US 6494717	B1	17-12-2002	US AU CA EP WO	2003072781 A1 6250199 A 2344697 A1 1123060 A2 0016712 A2	17-04-2003 10-04-2000 30-03-2000 16-08-2001 30-03-2000
US 4797282	A	10-01-1989	DE AT AU AU CA DE EP ES HU IE JP ZA	3513938 A1 60904 T 587432 B2 5465686 A 1282330 C 3677545 D1 0202445 A2 8801988 A1 44170 A2 57523 B1 61243015 A 8602947 A	23-10-1986 15-03-1991 17-08-1989 23-10-1986 02-04-1991 28-03-1991 26-11-1986 01-06-1988 29-02-1988 07-10-1992 29-10-1986 30-09-1987
US 2002041899	A1	11-04-2002	AU CA EP JP WO	8130401 A 2419379 A1 1309360 A2 2004520088 T 0213871 A2	25-02-2002 21-02-2002 14-05-2003 08-07-2004 21-02-2002
WO 0112242	A	22-02-2001	DE AT CA DE WO EP JP JP US	19938704 C1 279950 T 2345021 A1 50008321 D1 0112242 A1 1121161 A1 3559265 B2 2003507090 T 6706273 B1	31-10-2001 15-11-2004 22-02-2001 25-11-2004 22-02-2001 08-08-2001 25-08-2004 25-02-2003 16-03-2004
EP 0450117	A	09-10-1991	EP CA	0450117 A1 2039457 A1	09-10-1991 03-10-1991
US 5942218	A	24-08-1999	AT CA DE WO EP ES JP	168530 T 2163791 A1 59406509 D1 9427440 A1 0700249 A1 2122288 T3 8510454 T	15-08-1998 08-12-1994 27-08-1998 08-12-1994 13-03-1996 16-12-1998 05-11-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

81/DE2004/001571

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L24/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, COMPENDEX, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
Y	EP 0 985 413 A (SCHIERHOLZ JOERG MICHAEL DR DR) 15. März 2000 (2000-03-15) Absätze '0048!, '0049! Absatz '0064! Ansprüche -----	1-6
Y	US 6 494 717 B1 (PELERIN JOSEPH J) 17. Dezember 2002 (2002-12-17) Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 16 Beispiele 2,6 Ansprüche -----	1-6
Y	US 4 797 282 A (DINGELDEIN ELVIRA ET AL) 10. Januar 1989 (1989-01-10) Spalte 2, Zeile 13 - Zeile 55 Spalte 4, Zeile 16 - Zeile 44 Beispiel 58 Ansprüche -----	1-6
-/-		.

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

30. November 2004

06/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fey-Lamprecht, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/001571

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Beiracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2002/041899 A1 (CHUDZIK STEPHEN J ET AL) 11. April 2002 (2002-04-11) Absatz '0058! Absätze '0069! - '0071! -----	1-6
Y	WO 01/12242 A (ROESSLER RALF ;IVOCLAR VIVADENT AG (LI)) 22. Februar 2001 (2001-02-22) Seite 8, Zeile 21 - Seite 9, Zeile 19 -----	1-6
Y	EP 0 450 117 A (INFECTLESS S A) 9. Oktober 1991 (1991-10-09) Seite 3, Zeile 8 - Zeile 15 Seite 3, Zeile 45 - Zeile 58 Seite 5, Zeile 26 - Zeile 29 Ansprüche -----	1-6
Y	US 5 942 218 A (RAUCH FRANK ET AL) 24. August 1999 (1999-08-24) Spalte 1, Zeile 11 - Zeile 20 Spalte 4, Zeile 6 - Spalte 5, Zeile 42 Beispiele 3,25 Ansprüche -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001571

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0985413	A	15-03-2000	EP WO EP US	0985413 A1 0007574 A1 1100479 A1 6641831 B1	15-03-2000 17-02-2000 23-05-2001 04-11-2003
US 6494717	B1	17-12-2002	US AU CA EP WO	2003072781 A1 6250199 A 2344697 A1 1123060 A2 0016712 A2	17-04-2003 10-04-2000 30-03-2000 16-08-2001 30-03-2000
US 4797282	A	10-01-1989	DE AT AU AU CA DE EP ES HU IE JP ZA	3513938 A1 60904 T 587432 B2 5465686 A 1282330 C 3677545 D1 0202445 A2 8801988 A1 44170 A2 57523 B1 61243015 A 8602947 A	23-10-1986 15-03-1991 17-08-1989 23-10-1986 02-04-1991 28-03-1991 26-11-1986 01-06-1988 29-02-1988 07-10-1992 29-10-1986 30-09-1987
US 2002041899	A1	11-04-2002	AU CA EP JP WO	8130401 A 2419379 A1 1309360 A2 2004520088 T 0213871 A2	25-02-2002 21-02-2002 14-05-2003 08-07-2004 21-02-2002
WO 0112242	A	22-02-2001	DE AT CA DE WO EP JP JP US	19938704 C1 279950 T 2345021 A1 50008321 D1 0112242 A1 1121161 A1 3559265 B2 2003507090 T 6706273 B1	31-10-2001 15-11-2004 22-02-2001 25-11-2004 22-02-2001 08-08-2001 25-08-2004 25-02-2003 16-03-2004
EP 0450117	A	09-10-1991	EP CA	0450117 A1 2039457 A1	09-10-1991 03-10-1991
US 5942218	A	24-08-1999	AT CA DE WO EP ES JP	168530 T 2163791 A1 59406509 D1 9427440 A1 0700249 A1 2122288 T3 8510454 T	15-08-1998 08-12-1994 27-08-1998 08-12-1994 13-03-1996 16-12-1998 05-11-1996

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.